

## Os meios complementares de diagnóstico e monitorização na asma

### A Inflamação no diagnóstico e controlo da Asma

NATÁLIA TAVEIRA\*

A Asma é considerada actualmente uma doença inflamatória. Mesmo nas formas de doença de menor gravidade, é uma evidência demonstrada em numerosos estudos de investigação. A inflamação é o processo central, quer na doença intermitente como na doença persistente.

Neste processo intervêm diferentes populações celulares, sendo a Asma definida hoje como uma doença inflamatória eosinofílica, por oposição a outros processos inflamatórios das vias aéreas. Este componente inflamatório tem sido considerado o mais relevante nos últimos anos, modificando-se o conceito antigo de doença aguda reversível, para se considerar desde logo um processo evolutivo, evoluindo para uma inflamação crónica. Assim intervêm não só as chamadas células pró-inflamatórias, mas também o epitélio e o próprio músculo liso brônquico; a libertação de citocinas contribui para a cronicidade da inflamação e remodelação das vias aéreas, fenómeno suficientemente comprovado e de importância vital na patogénese da Asma.

A caracterização de todo este processo, assenta no estudo dos chamados biomarcadores da inflamação, obtidos pela expectoração induzida, lavado/escovado e biópsias brônquicas e de forma menos invasiva, pela avaliação dos parâmetros da sequência do processo inflamatório.

É assim numa perspectiva multidimensional, onde para além da inflamação ocorrem ainda outros mecanismos, que surge doença com presença de sintomas mais ou menos incapacitantes, alterações da função

pulmonar e consequentemente maior ou menor deterioração da Qualidade de Vida.

A compreensão do processo central de inflamação na Asma, permite pois a sua correcta e adequada avaliação e monitorização, justifica a introdução de terapêuticas anti-inflamatórias precoces e eficazes e conduz ainda a novos caminhos de investigação.

Hoje, diagnosticar, monitorizar e controlar a Asma, é, para além dos aspectos clínicos e funcionais, medir efectivamente a inflamação, caracterizando e quantificando os biomarcadores.

Os mais utilizados na prática clínica, são os biomarcadores directos (células) – eosinófilos e neutrófilos periféricos, e os indirectos – (enzimas) – histamina, triptase, ECP sérica, ECP e EPX urinárias; hiperreactividade brônquica e ainda leucotrienos, alguns de excreção urinária.

Dispomos já de estudos que têm demonstrado existir uma boa correlação entre eles, nomeadamente entre a reactividade brônquica, marcadores e células.

Os estudos com expectoração induzida, por serem um método não invasivo, acessível, capaz de reproduzir as alterações que ocorrem nas vias aéreas (função da gravidade da inflamação ou de uma intervenção terapêutica), estarem validados e serem comprovadamente reproductíveis, assumem cada vez mais um lugar de relevo e importância na prática clínica.

Têm demonstrado serem um contributo valioso no melhor conhecimento da etiologia da inflamação, natureza da doença, como indicadores das exacerbações e monitorização do seu tratamento.

É neste contexto que iniciamos no Centro Hospitalar de Gaia, um projecto de investigação clínica na

\* Centro Hospitalar de Gaia



área da *Asma induzida pelo Exercício*, interrogando-nos se estamos perante uma *doença inflamatória* ou apenas a *expressão de hiperreactividade brônquica*.

A Asma induzida pelo exercício (AIE), é uma situação comum na prática clínica. Ocorre em muitos doentes asmáticos, mas também existe como entidade isolada após um exercício, sem evidência de doença entre os períodos de exercício.

Estima-se que 12 a 15% da população geral tem Asma induzida pelo exercício. A AIE inicia-se em qualquer idade, sendo a frequência mais elevada no jovem. Aproximadamente 80% dos asmáticos e 40% dos doentes com Rinite alérgica, apresentam esta situação; contudo cerca de 9% dos doentes com AIE não têm qualquer história de Asma ou atopia.

A fisiopatologia da AIE não é completamente conhecida, e a sua interpretação não é consensual. Pensa-se que possa ser desencadeada por libertação de mediadores, provocada por perda de calor e água a nível respiratório, envolvendo mecanismos vasculares.

Biópsias brônquicas realizadas em doentes com AIE, 3 horas após o exercício, mostraram desgranulação dos mastócitos; os eosinófilos encontram-se elevados no líquido de lavagem broncoalveolar na Asma induzida pelo exercício, embora não existam provas da sua activação. Em atletas predispostos, sujeitos a um treino de grande intensidade, regular e durante alguns anos, poderá ocorrer um processo inflamatório das vias aéreas, sobretudo se o factor ambiente constituir risco adicional.

Embora não directamente relacionada com mecanismos imunológicos, a AIE parece ser modulada por células inflamatórias, estando os produtos da sua activação presentes nas vias aéreas.

O Sistema Nervoso Autónomo, tem sido objecto de estudo como interveniente na ocorrência da AIE, já que, activado directa ou indirectamente, irá induzir reflexos broncoconstritores.

Contudo, compreender a fisiopatologia da AIE, implica considerar conceitos de fisiologia do próprio exercício. Em conjugação com uma "marca" individual para a doença asmática (atopia e ambiente), teremos que ter em conta, a "habilidade" de cada um para

o exercício. À associação destes dois factores (predisposição para a Asma e para o exercício), poder-se-á chamar de "predisposição para a AIE". Este considerando poderá auxiliar na explicação da heterogeneidade dos estudos já publicados sobre esta entidade.

Será uma forma inicial de Asma?

É uma forma incipiente ou transitória de Hiperreactividade Brônquica?

**É uma Doença Inflamatória ou apenas a Expressão de Reactividade Brônquica?**

A AIE, pode traduzir-se numa incapacidade considerável na vida quotidiana do jovem asmático. Influenciando a sua auto-estima, pela limitação física que pode condicionar, reveste-se de impacto psico-social a não menosprezar.

O nosso projecto, visa um estudo de caso-controle de base Hospitalar, com doentes portadores de Asma de exercício (com idade entre 10 e 20 anos), sem evidência de atopia, e doentes com Asma atópica de gravidade ligeira.

Este estudo contextualiza-se na evidência de que: os biomarcadores da inflamação, determinantes no enquadramento da AIE, podem orientar para uma terapêutica anti-inflamatória precoce, na tentativa de alterar o curso natural da doença; se considerarmos a AIE apenas como uma manifestação transitória de disfunção reactiva brônquica, a nossa intervenção será preveni-la, utilizando terapêutica broncodilatadora e inibitória da desgranulação dos mastócitos.

Os nossos objectivos serão assim, comparar valores médios destes biomarcadores nos dois grupos seleccionados, através da sua concentração na expectoração, sangue e urina, antes e após o exercício; serão ainda determinar e quantificar as variações da reactividade brônquica com o exercício, tradutoras da sua forma de expressão face a este estímulo.

A metodologia utilizada inclui: avaliação clínica, avaliação laboratorial (hemograma, imunoglobulinas,  $\alpha$ 1-antitripsina, testes cutâneos de Prick), avaliação da função respiratória com estudo de hiperreactividade brônquica, realização de pupilometria, prova de exercício informal monitorizada por espirometria portátil e DEMI, indução de expectoração e tratamen-



to da amostra (Técnica de Popov modificada) – identificação e quantificação celular, doseamento de Triptase, ECP, EPX e IL 5; no sangue – doseamento de Triptase, ECP e IL 5; na urina doseamento de creatinina e EPX.

Os participantes são avaliados pré e pós-Teste de Exercício.

Este estudo fornecerá informação para a quantificação de um problema, que continua ainda hoje, pouco conhecido na sua real dimensão. Permitirá

encontrar novos marcadores de actividade da doença, redimensionar estratégias terapêuticas, minorar o impacto psico-social e económico decorrentes da desinserção do jovem asmático da família, escola, actividade laboral e comunidade. Poderá ser um contributo na definição de metodologias de abordagem de uma doença tão sub-diagnosticada, quanto de elevada prevalência.

Orientará necessariamente a nossa prática para estratégias de Educação mais adequadas e melhor contextualizadas.

## Asma e o laboratório de exploração funcional

AURORA LINO

A asma define-se como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas. Esta inflamação é responsável pela sintomatologia típica da asma à qual se associa habitualmente uma obstrução generalizada e variável das vias aéreas, que frequentemente é reversível, quer espontaneamente, quer sob efeito da terapêutica; e por outro lado condiciona um aumento da reactividade das vias aéreas a diversos estímulos.

Em termos de fisiopatologia um dos aspectos mais importantes da asma é a limitação do fluxo aéreo, condicionada pelo grau de inflamação e broncoconstrição. Uma das consequências da obstrução e dependendo da gravidade desta, será um aumento dos volumes pulmonares, acompanhada de diminuição da pressão de recolha elástica do pulmão, que como se sabe tem um papel determinante na tração radial e no fluxo das vias aéreas periféricas, com agravamento subsequente da obstrução.

Da definição da asma depreende-se que para além da clínica, o diagnóstico da doença implica a objectivação da obstrução brônquica e a sua reversibilidade, assim como a presença da hiperreactividade brônquica, sendo estes os objectivos fundamentais da explo-

ração funcional para a qual continuam a ser utilizados os métodos clássicos da exploração funcional ventilatória. Esta investigação comportará quer a componente estática da mecânica ventilatória, como a medição dos volumes e distensibilidade torácica, quer a componente dinâmica, pela avaliação dos débitos, curva débito-volume e resistência das vias aéreas.

O estudo funcional respiratório permite não só estabelecer o diagnóstico como a gravidade da doença e a sua resposta à terapêutica.

### Avaliação da Obstrução das Vias Aéreas e a sua Reversibilidade

O exame standard da função pulmonar e mais vezes utilizado na prática clínica é a espirometria, que através da manobra de expiração forçada, permite avaliar não só o volume de ar mobilizado, como o volume de ar mobilizado numa determinada fracção de tempo pelo que a existência de uma obstrução reflectir-se-á na lentificação com que um determinado volume é mobilizado.